·论著·

# 丁香管食通含化丸单用及联合附桂管食通颗粒治疗晚期食管癌的临床研究

郑玉玲[1*]，张亚玲[2]，刘怀民[3]，许彦超[4]，贾晓琳[5]，李军赛[6]，贺文龙[7]，仝新朵[8]，秦善文[2]，张丽涵[3]

【摘要】 **背景** 中医药已成为不能手术、放疗、化疗或化疗后疾病进展的晚期食管癌患者的重要选择，本研究旨在探讨丁香管食通含化丸单用及联合附桂管食通颗粒的应用效果，以期提高晚期食管癌患者生活质量，为食管癌的中医治疗提供疗效确切的方案。**目的** 评价丁香管食通含化丸单用及联合附桂管食通颗粒对食管癌患者治疗6周后生存率和生活质量的影响。**方法** 选取2020年1月—2021年4月河南中医药大学第一附属医院、林州市中医院、郏县中医院等9个中心收治的晚期食管癌患者109例为研究对象。利用区组随机法将晚期食管癌患者分为三组：对照组、试验1组、试验2组，各40例。对照组给予当归补血汤合桂枝人参汤颗粒；试验1组给予丁香管食通含化丸联合附桂管食通颗粒；试验2组给予丁香管食通含化丸，疗程6周。比较三组患者治疗6周后的生存率及治疗前后生活质量（QOL）评分、体力状况（KPS）评分、中医证候积分（吞咽困难、胸骨后疼痛、呕吐黏液、食欲减退、神疲乏力），并进行安全性评价。**结果** 治疗6周后，对照组生存率为72.7%，试验1组生存率为88.6%，试验2组生存率为86.8%，三组患者治疗6周后生存率比较，差异无统计学意义（$\chi^2$=4.036，$P$=0.133）。组别和时间对QOL评分、KPS评分、中医证候积分不存在交互作用（$P_{交互}$>0.05），组别在QOL评分、KPS评分、中医证候积分上主效应不显著（$P_{组间}$>0.05），时间在QOL评分、KPS评分、中医证候积分上主效应显著（$P_{时间}$<0.05）。组别和时间对呕吐黏液评分存在交互作用（$P_{交互}$<0.05）；且治疗6周后试验2组患者食欲减退、呕吐黏液评分均低于试验1组，差异有统计学意义（$P$<0.05）。三组患者不良事件包括腹泻、发热、口干、咽痛、不能进食、肺部感染等，均无严重相关并发症；三组患者不良事件发生率比较，差异无统计学意义（$\chi^2$=0.063，$P$=0.969）。**结论** 三种治疗方案均可缓解晚期食管癌患者的临床症状，提高其生活质量，且单用丁香管食通含化丸对食欲减退、呕吐黏液的疗效优于当归补血汤合桂枝人参汤颗粒及丁香管食通含化丸联合附桂管食通颗粒。

【关键词】 食管肿瘤；晚期食管癌；脾肾阳虚，顽痰瘀血证；丁香管食通含化丸；附桂管食通颗粒；方剂；临床研究

【中图分类号】 R 735.1 R 289 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0177

【引用本文】 郑玉玲，张亚玲，刘怀民，等. 丁香管食通含化丸单用及联合附桂管食通颗粒治疗晚期食管癌的临床研究［J］. 中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0177.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］

ZHENG Y L，ZHANG Y L，LIU H M，et al. Clinical observation of Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills alone and its combination with Fugui Guanshitong Granules in the treatment of advanced esophageal cancer［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

**Clinical Observation of Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills Alone and Its Combination with Fugui Guanshitong Granules in the Treatment of Advanced Esophageal Cancer**

*ZHENG Yuling*[1*]，*ZHANG Yaling*[2]，*LIU Huaimin*[3]，*XU Yanchao*[4]，*JIA Xiaolin*[5]，*LI Junsai*[6]，*HE Wenlong*[7]，*TONG Xinduo*[8]，*QIN Shanwen*[2]，*ZHANG Lihan*[3]

*1.Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou 450046，China*

*2.The First Affiliated Hospital of Henan University of CM，Zhengzhou 450003，China*

*3.Henan Cancer Hospital，Zhengzhou 450003，China*

---

基金项目：国家中医药百千万人才支持计划-岐黄学者（国中医药人教函〔2018〕284号）；全国名老中医药专家传承工作室建设项目（国中医药人教函〔2022〕75号）；全国名中医传承工作室建设项目（国中医药人教函〔2022〕245号）；国家中医临床研究基地科研专项（No.2019JDZX001，No.2019JDZX028）

1.450046 河南省郑州市，河南中医药大学 2.450003 河南省郑州市，河南中医药大学第一附属医院 3.450003 河南省郑州市，河南省肿瘤医院 4.450003 河南省郑州市，河南省中医院 5.456500 河南省林州市中医院 6.467100 河南省平顶山市郏县中医院 7.473000 河南省南阳市，南阳张仲景医院 8.450003 河南省郑州市，河南中医药大学第三附属医院

*通信作者：郑玉玲，教授/博士后导师；E-mail：zhengyl@hactcm.edu.cn

本文数字出版日期：2023-06-14

4.Henan Province Hospital of TCM，Zhengzhou 450003，China
5.Linzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine，Linzhou 456500，China
6.JIAXIAN ZHONGYIYUAN，Pingdingshan 467100，China
7.Nanyang Zhang Zhongjing Hospital，Nanyang 473000，China
8.Third Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine，Zhengzhou 450003，China
*Corresponding author：ZHENG Yuling，Professor/Postdoctoral supervisor；E-mail：zhengyl@hactcm.edu.cn

【Abstract】 **Background** Traditional Chinese medicine（TCM）has become an important option for patients with advanced esophageal cancer（EC）who are not able to undergo surgery，radiotherapy，chemotherapy，or with disease progression after chemotherapy. The purpose of this study is to investigate the application effects of Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills alone and its combination with Fugui Guanshitong Granules，in order to improve the quality of life of patients with advanced EC，and provide an effective TCM treatment schemes for EC. **Objective** To evaluate the effects of Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills alone and its combination with Fugui Guanshitong Granules on survival rate and quality of life of patients with EC after 6 weeks of treatment. **Methods** A total of 109 patients with advanced EC admitted to nine centers such as the First Affiliated Hospital of Henan University of CM，Linzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine and JIAXIAN ZHONGYIYUAN from January 2020 to April 2021 were selected as the research objects and divided into the control group，experimental group 1 and experimental group 2 by block randomization method. The control group received Danggui Buxue Decoction and Guizhi Renshen Decoction Granules，the experimental group 1 received Fugui Guanshitong Granules and Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills，the experimental group 2 received Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills，with the course of 6 weeks in the above three groups. The survival rate after 6 weeks of treatment，Quality of Life（QOL）score，Karnofsky Performance Status（KPS）score，TCM syndrome score（dysphagia，poststernal chest pain，mucus vomiting，loss of appetite，fatigue）before and after treatment of the three groups were compared，and safety evaluation was conducted. **Results** After 6 weeks of treatment，the survival rate was 72.7% in the control group，88.6% in the experimental group 1，and 86.8% in the experimental group 2，and there was no statistically significant difference in the survival rates among the three groups after 6 weeks of treatment（$\chi^2$=4.036，$P$=0.133）. There was no interaction effect of group and time on QOL score，KPS score，and TCM syndrome score（$P_{interaction}$>0.05）. The main effect of group was not significant on QOL score，KPS score and TCM syndrome score（$P_{interclass}$>0.05）. The main effect of time was significant on QOL score，KPS score and TCM syndrome score（$P_{time}$<0.05）. There was an interaction effect of group and time on mucus vomiting score（$P_{interaction}$<0.05），the scores of loss of appetite and mucus vomiting in the experimental group 2 were significantly lower than the experimental group 1（$P$<0.05）. Adverse events in the three groups included diarrhea，fever，dry mouth，sore throat，inability to eat，lung infection，without serious complications. There was no significant difference in the incidence of adverse events among the three groups（$\chi^2$=0.063，$P$=0.969）. **Conclusion** All three treatment schemes can relieve the clinical symptoms and improve the quality of life of the patients with advanced EC. Moreover，the efficacy of Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills alone on appetite loss and mucus vomiting was better than that of Danggui Buxue Decoction and Guizhi Renshen Decoction Granules and the combination of Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills and Fugui Guanshitong Granules.

【Key words】 Esophageal neoplasms；Advanced esophageal cancer；Spleen-kidney yang deficiency，stubborn phlegm and stagnant blood syndrome；Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills；Fugui Guanshitong Granules；Chinese medical formula；Clinical study

我国食管癌的发病率和死亡率分别居恶性肿瘤的第6位和第4位，每年新发病例约32万例，死亡病例约30万例，占全球该类癌症的55.3%[1-2]。目前对食管癌的治疗多采取中西医结合的方法，即中医药结合手术、放疗、化疗、离子支架植入、光动力治疗等方法，可以显著提高患者的生活质量、延长生存时间[3]。针对不能手术、放疗、化疗或化疗后疾病进展的晚期食管癌患者，中医药成为其重要的选择。中医药具有整体观念、辨证论治、因人制宜的特色，且性价比高、服用方便。为寻求合适的治疗方案，提高晚期食管癌患者的生存率及生活质量，郑玉玲课题组根据长期临床经验并结合中医基础理论，认为晚期食管癌患者以脾肾阳虚、顽痰瘀血证多见，研制出治疗并缓解晚期食管癌临床症状的药物丁香管食通含化丸[4]。课题组前期进行初步临床观察，发现附桂管食通颗粒联合丁香管食通含化丸或是单用丁香管食通含化丸均能改善患者临床症状，提高生活质量。基于此，采用随机、对照、前瞻性研究方法，评价丁香管食通含化丸单用或是联合应用附桂管食通颗粒治疗晚期食管癌的临床疗效及安全性，以期提高晚期食管癌患者生活质量，为食管癌的中医治疗提供疗效确切的方案。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020年1月—2021年4月河南中

医药大学第一附属医院、林州市中医院、郏县中医院等 9 个中心收治的晚期食管癌患者 120 例为研究对象。利用区组随机法将晚期食管癌患者分为三组：对照组、试验 1 组、试验 2 组，各 40 例。本研究方案通过河南省中医院伦理委员会批准〔批件号：2019 医院伦理审第（36）号〕。

1.1.1　纳入标准　（1)符合食管癌中西医诊断标准;（2）不能手术、放疗、化疗或化疗后疾病进展的患者；（3）性别不限，年龄不限；（4）预计生存时间 >20 d 者；（5）体力状况（KPS）评分≥ 40 分；（6）治疗前尚能口服中药者；（7）血常规和心、肝、肾功能正常者；（8）患者在知情同意的情况下，自愿签署知情同意书者。

1.1.2　排除标准　（1）妊娠及哺乳期妇女；（2）患有精神疾病难以配合治疗者；（3）对药物过敏者；（4）有严重肝、肾、心脏和造血系统疾病者；（5）无明确病理诊断者；（6）已参加其他临床研究者；（7）根据研究者的判断，具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况，如工作环境经常变动、生活环境不稳定等易造成失访的情况者。

1.1.3　剔除标准　（1)服药后无任何可评价记录的病例;（2)符合纳入标准而因各种原因未完成试验的受试者，包括受试者自行退出和受试者被动退出两种情况。剔除的病例应说明原因，其病例报告表（case report form，CRF）应保留备查。

1.2　诊断标准

1.2.1　西医诊断标准　（1）所有患者经过明确病理诊断后确诊为食管癌。参考 2017 年颁布实施的国际抗癌联盟（UICC）及美国癌症联合会（AJCC）食管癌 TNM 分期（第 8 版）标准[5]。（2）组织学分型为鳞状细胞癌。（3）病理分级（G）：Gx 分级情况下不能确定按 G1 分期；G1 分化好；G2 中分化；G3 分化差；G4 未分化按 G3 鳞状细胞癌分期。

1.2.2　中医诊断标准　中医辨证标准参照普通高等教育“十一五”国家级规划教材《中医肿瘤学》[6]中食管癌证型制订标准，以及郑玉玲教授团队共同拟定食管癌脾肾阳虚、顽痰瘸血证的临床诊断。主症：进食不下；有哽噎感；泛吐清涎泡沫；舌质淡胖，少苔，脉沉细或细弱。兼症：面色苍白；乏力少气；形寒怕冷；面部或双下肢水肿；大便不调。诊断依据:（1）进食不下;（2）有哽噎感；（3）泛吐水或涎或稀痰或泡沫；（4）面色苍白或乏力少气；（5）形寒怕冷；（6）面部或双下肢水肿；（7）大便不调；（8）舌质淡胖，少苔，脉沉细或细弱。具备前 3 项中的 2 项，加后 5 项中的 2 项即可诊断。由 2 位副主任医师以上级别的医师判定后，方可入组。

1.3　治疗方法

1.3.1　对照组　对照组给予中华中医药学会《肿瘤中医诊疗指南：ZYYXH/T136~156-2008》[7]中食管癌推荐的主方当归补血汤合桂枝人参汤颗粒（四川新绿色股份有限公司；组成：黄芪 15 g，当归 30 g，干姜 6 g，党参 15 g，白术 15 g，熟地 15 g，白芍 12 g，桂枝 9 g，急性子 5 g，制半夏 9 g），1 剂 /d，3 次 /d，连用 6 周。

1.3.2　试验 1 组　试验 1 组给予丁香管食通含化丸联合附桂管食通颗粒：（1）丁香管食通含化丸（四川新绿色股份有限公司，河南省中医院药房制成丸剂；生产批号：20200801）为经验方，原名：管食通含化丸，组成：人参 15 g、熟地黄 30 g、肉桂 6 g、海藻 30 g 等，含化服用，1 丸 / 次，3 次 /d，连用 6 周。（2）附桂管食通颗粒（四川新绿色股份有限公司）原名：扶正固本通噎颗粒，组成：制附子 9 g、肉桂 5 g、党参 15 g、熟地 15 g、淮山药 15 g，1 剂 /d，3 次 /d，连用 6 周。

1.3.3　试验 2 组　试验 2 组给予丁香管食通含化丸，用法用量同上。

药物均由河南省中医院药房按每位受试者应诊顺序发放并记录在册。每次随访均需记录受试者本周期服用及归还的药品数量。考虑到晚期食管癌患者的身体状况较差，生存时间比较短，在本试验研究者的知情下，允许服用中药期间可以同时给予基础治疗，如适当营养支持、对症治疗等。

1.4　观察指标

1.4.1　一般资料　收集患者的一般资料，包括性别、年龄、食管癌病程、过敏史、吸烟史（戒烟：入组前戒烟至少 2 年者；吸烟：≥ 1 支 /d，持续 6 个月以上，吸烟与戒烟均为吸烟史）、饮酒史（戒酒：入组前戒酒至少 2 年者；饮酒：≥ 1 次 / 周，持续 6 个月以上，饮酒与戒酒均为饮酒史）、手术切除史、化疗史、放疗史、靶向治疗史、免疫治疗史、冠心病史、高血压史、糖尿病史。

1.4.2　主要指标　治疗 6 周后生存率、生活质量（QOL）评分[8]（满分为 60 分，极差为 <20 分，差为 21~30 分，一般为 31~40 分，较好为 41~50 分，良好为 51~60 分，分数越高，生活质量越高）、KPS 评分[8]（满分为 100 分，分数越高，生活质量越高）、中医证候积分[9]（将食欲减退、呕吐黏液、吞咽困难、胸骨后疼痛、神疲乏力进行评分，Ⅲ级为 3 分、Ⅱ级为 2 分、Ⅰ级为 1 分、0 级为 0 分，总分 15 分，分数越低表明生活质量越高）。

1.4.3　安全性评价　生命体征包括心率、呼吸、血压、体温；实验室检查包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图以及不良事件记录。

1.4.4　毒副作用　对患者治疗过程中因治疗出现的毒副作用进行记录，常见毒副作用包括消化道反应、骨髓抑制、肝肾功能损害以及神经毒性等。

1.5　随访　通过患者定期复诊或电子通讯方式进行随

访，服药开始每周随访1次，2周为1个节点，随访至6周，记录各节点（基线、治疗2周、4周、6周）观察指标的变化。

1.6 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，三组间比较采用单因素ANOVA方差分析；非正态分布的计量资料以$M$（$P_{25}$，$P_{75}$）表示，三组间比较采用Kruskal-Wallis $H$秩和检验；计数资料以相对数表示，采用$\chi^2$检验或Fisher's确切概率法。三组患者不同时间点QOL评分、KPS评分、中医证候积分比较采用广义估计方程。以$P$<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组患者一般资料比较 本研究最终纳入晚期食管癌患者109例：对照组患者36例，试验1组患者35例，试验2组患者38例。三组患者性别、年龄、食管癌病程、过敏史、吸烟史、饮酒史、手术切除史、化疗史、放疗史、靶向治疗史、免疫治疗史、冠心病史、高血压史、糖尿病史比较，差异无统计学意义（$P$>0.05），见表1。

2.2 三组患者治疗6周后生存率比较 治疗6周后，对照组生存率为72.7%（26/36），试验1组生存率为88.6%（31/35），试验2组生存率为86.8%（33/38），三组患者治疗42d后生存率比较，差异无统计学意义（$\chi^2$=4.026，$P$=0.133）。

2.3 三组患者治疗前后QOL评分比较 组别和时间对QOL评分不存在交互作用（$P_{交互}$>0.05），组别在QOL评分上主效应不显著（$P_{组间}$>0.05），时间在QOL评分上主效应显著（$P_{时间}$<0.05）。三组患者治疗4周、6周时QOL评分均高于基线和治疗2周，治疗6周时QOL评分均高于治疗4周，差异有统计学意义（$P$<0.05），见表2。

2.4 三组患者治疗前后KPS评分比较 组别和时间对KPS评分不存在交互作用（$P_{交互}$>0.05），组别在KPS评分上主效应不显著（$P_{组间}$>0.05），时间在KPS评分上主效应显著（$P_{时间}$<0.05）。三组患者治疗6周时KPS评分均高于治疗4周，差异有统计学意义（$P$<0.05），见表3。

2.5 三组患者治疗前后中医证候积分比较 组别和时间对中医证候积分不存在交互作用（$P_{交互}$>0.05），组别在中医证候积分上主效应显著（$P_{组间}$<0.05），时间在中医证候积分上主效应显著（$P_{时间}$<0.05）。三组患者治疗2周、4周、6周时中医证候积分均低于基线，治疗4周、6周时均低于治疗2周，治疗6周时均低于治疗4周，差异有统计学意义（$P$<0.05），见表4。

组别和时间对呕吐黏液评分存在交互作用（$P_{交互}$<0.05），组别和时间对食欲减退、吞咽困难、胸骨后疼痛、神疲乏力评分不存在交互作用（$P_{交互}$>0.05）；组别在食欲减退、呕吐黏液评分上主效应显著（$P_{组间}$<0.05），时间在食欲减退、呕吐黏液、吞咽困难、胸骨后疼痛评分上主效应显著（$P_{时间}$<0.05）。治疗6周后试验2组患者食欲减退、呕吐黏液评分均低于试验1组，差异有统计学意义（$P$<0.05）。

治疗2周时，三组患者食欲减退、呕吐黏液、胸骨后疼痛评分均低于基线，差异有统计学意义（$P$<0.05）；治疗4周时，三组患者食欲减退、呕吐黏液、吞咽困难、胸骨后疼痛评分均低于基线，食欲减退、呕吐黏液评分均低于治疗2周，差异有统计学意义（$P$<0.05）；治疗6周时，三组患者食欲减退、呕吐黏液、吞咽困难、胸骨后疼痛、神疲乏力评分均低于基线，食欲减退、呕吐

**表1** 三组患者一般资料比较

**Table 1** Comparison of baseline data among the three groups

| 组别 | 例数 | 性别〔例（%）〕男 | 性别〔例（%）〕女 | 年龄（岁） | 食管癌病程〔$M$（$P_{25}$，$P_{75}$），月〕 | 过敏史〔例（%）〕 | 吸烟史〔例（%）〕 | 饮酒史〔例（%）〕 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 36 | 16（44.4） | 20（55.6） | 72.4±10.7 | 12.5（5.2，18.0） | 0 | 7（19.4） | 4（11.1） |
| 试验1组 | 35 | 22（62.9） | 13（37.1） | 72.1±8.1 | 9.0（2.0，22.0） | 1（2.9） | 7（20.0） | 6（17.1） |
| 试验2组 | 38 | 21（55.3） | 17（44.7） | 69.3±10.1 | 15.0（8.0，28.2） | 1（2.6） | 12（31.6） | 7（18.4） |
| 检验统计量值 | | 2.453[a] | | 1.152[b] | 2.519[c] | — | 1.920[a] | 0.844[a] |
| $P$值 | | 0.293 | | 0.320 | 0.284 | 0.768 | 0.383 | 0.656 |

| 组别 | 手术切除史〔例（%）〕 | 化疗史〔例（%）〕 | 放疗史〔例（%）〕 | 靶向治疗史〔例（%）〕 | 免疫治疗史〔例（%）〕 | 冠心病史〔例（%）〕 | 高血压史〔例（%）〕 | 糖尿病史〔例（%）〕 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 25（69.4） | 29（80.6） | 25（69.4） | 1（2.8） | 2（5.6） | 3（8.3） | 3（8.3） | 2（5.6） |
| 试验1组 | 25（71.4） | 23（65.7） | 21（60.0） | 5（14.3） | 1（2.9） | 1（2.9） | 6（17.1） | 3（8.6） |
| 试验2组 | 23（60.5） | 26（68.4） | 29（76.3） | 2（5.3） | 1（2.6） | 1（2.6） | 4（10.5） | 1（2.6） |
| 检验统计量值 | 1.128[a] | 2.801[a] | 2.270[a] | — | — | — | — | — |
| $P$值 | 0.569 | 0.247 | 0.321 | 0.167 | 0.841 | 0.526 | 0.498 | 0.441 |

注：[a]表示$\chi^2$值，[b]表示$F$值，[c]表示$H$值，—表示采用Fisher's确切概率法。

**表 2** 三组患者 QOL 评分比较（$\bar{x} \pm s$，分）

**Table 2** Comparison of QOL score among the three groups

| 组别 | 例数 | 基线 | 治疗 2 周 | 治疗 4 周 | 治疗 6 周 |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 36 | 41.08 ± 7.66 | 43.85 ± 8.29 | 44.30 ± 7.00[ab] | 45.47 ± 6.99[abc] |
| 试验 1 组 | 35 | 39.00 ± 6.60 | 39.53 ± 7.51 | 41.50 ± 7.74[ab] | 43.41 ± 5.77[abc] |
| 试验 2 组 | 38 | 41.82 ± 7.53 | 43.88 ± 8.28 | 45.47 ± 8.62[ab] | 46.79 ± 9.13[abc] |
| Wald $\chi^2$ 值 | Wald $\chi^2_{交互}$=3.868，Wald $\chi^2_{组间}$=4.973，Wald $\chi^2_{时间}$=16.488 | | | | |
| $P$ 值 | $P_{交互}$=0.695，$P_{组间}$=0.083，$P_{时间}$=0.010 | | | | |

注：QOL= 生活质量；[a] 表示与基线比较 $P$<0.05，[b] 表示与治疗 2 周比较 $P$<0.05，[c] 表示与治疗 4 周比较 $P$<0.05。

**表 3** 三组患者 KPS 评分比较（$\bar{x} \pm s$，分）

**Table 3** Comparison of KPS score among the three groups

| 组别 | 例数 | 基线 | 治疗 2 周 | 治疗 4 周 | 治疗 6 周 |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 36 | 63.33 ± 13.94 | 65.93 ± 11.85 | 66.00 ± 13.53 | 69.47 ± 13.53[a] |
| 试验 1 组 | 35 | 60.86 ± 13.37 | 60.67 ± 16.17 | 61.25 ± 15.13 | 64.09 ± 11.82[a] |
| 试验 2 组 | 38 | 63.95 ± 17.17 | 67.65 ± 19.55 | 68.00 ± 18.08 | 70.71 ± 18.84[a] |
| Wald $\chi^2$ 值 | Wald $\chi^2_{交互}$=8.032，Wald $\chi^2_{组间}$=2.420，Wald $\chi^2_{时间}$=13.592 | | | | |
| $P$ 值 | $P_{交互}$=0.236，$P_{组间}$=0.298，$P_{时间}$=0.040 | | | | |

注：KPS= 体力状况；[a] 表示与治疗 4 周比较 $P$<0.05。

**表 4** 三组患者中医证候积分比较（$\bar{x} \pm s$，分）

**Table 4** Comparison of TCM syndrome score among the three groups

| 组别 | 例数 | 基线 | 治疗 2 周 | 治疗 4 周 | 治疗 6 周 |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 36 | 9.42 ± 3.60 | 8.15 ± 3.84[a] | 7.50 ± 3.27[ab] | 7.21 ± 3.60[abc] |
| 试验 1 组 | 35 | 10.54 ± 2.88 | 9.93 ± 2.89[a] | 8.96 ± 2.96[ab] | 8.68 ± 2.95[abc] |
| 试验 2 组 | 38 | 9.05 ± 3.81 | 8.03 ± 4.06[a] | 7.43 ± 4.14[ab] | 6.57 ± 4.26[abc] |
| Wald $\chi^2$ 值 | Wald $\chi^2_{交互}$=5.772，Wald $\chi^2_{组间}$=5.999，Wald $\chi^2_{时间}$=29.163 | | | | |
| $P$ 值 | $P_{交互}$=0.449，$P_{组间}$=0.050，$P_{时间}$<0.001 | | | | |

注：[a] 表示与基线比较 $P$<0.05，[b] 表示与治疗 2 周比较 $P$<0.05，[c] 表示与治疗 4 周比较 $P$<0.05。

黏液、吞咽困难评分均低于治疗 2 周，差异有统计学意义（$P$<0.05），见表 5。

2.6 安全性评价 三组患者不良事件包括腹泻、发热、口干、咽痛、不能进食、肺部感染等，经分析考虑以上绝大多数不良反应与药物无关，均无严重相关并发症。三组患者不良事件发生率分别为：对照组 19.4%（7/36）、试验 1 组 17.1%（6/35）、试验 2 组 18.4%（7/38）；三组患者不良事件发生率比较，差异无统计学意义（$\chi^2$=0.063，$P$=0.969）。

**表 5** 三组患者中医证候积分各维度评分比较〔$M$（$P_{25}$，$P_{75}$），分〕

**Table 5** Comparison of TCM syndrome scores in different dimensions among the three groups

| 组别 | 例数 | 食欲减退评分 | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 基线 | 治疗 2 周 | 治疗 4 周 | 治疗 6 周 |
| 对照组 | 36 | 2.00（2.00，3.00） | 2.00（1.00，3.00）[a] | 2.00（1.00，2.00）[ab] | 2.00（1.00，2.00）[ab] |
| 试验 1 组 | 35 | 2.00（2.00，3.00） | 2.00（2.00，3.00）[a] | 2.00（2.00，2.75）[ab] | 2.00（1.75，2.00）[ab] |
| 试验 2 组 | 38 | 2.00（2.00，2.25） | 2.00（1.00，2.25）[a] | 2.00（1.00，2.00）[ab] | 2.00（1.00，2.00）[abc] |
| Wald $\chi^2$ 值 | Wald $\chi^2_{交互}$=1.749，Wald $\chi^2_{组间}$=7.183，Wald $\chi^2_{时间}$=26.280 | | | | |
| $P$ 值 | $P_{交互}$=0.941，$P_{组间}$=0.028，$P_{时间}$<0.001 | | | | |

| 组别 | 呕吐黏液评分 | | | | 吞咽困难评分 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 基线 | 治疗 2 周 | 治疗 4 周 | 治疗 6 周 | 基线 | 治疗 2 周 | 治疗 4 周 | 治疗 6 周 |
| 对照组 | 2.00（2.00，3.00） | 2.00（1.00，2.00）[a] | 2.00（1.00，2.00）[ab] | 2.00（1.00，2.00）[ab] | 2.00（1.25，3.00） | 2.00（1.00，3.00） | 2.00（1.00，2.75）[a] | 2.00（1.00，2.00）[ab] |
| 试验 1 组 | 3.00（2.00，3.00） | 2.00（2.00，3.00）[a] | 2.00（1.00，2.00）[ab] | 2.00（1.00，2.25）[ab] | 3.00（2.00，3.00） | 2.00（1.75，3.00） | 2.00（1.00，3.00）[a] | 2.00（1.00，3.00）[ab] |
| 试验 2 组 | 2.00（1.00，3.00） | 2.00（1.00，3.00）[a] | 1.50（1.00，2.00）[ab] | 1.00（0.25，2.00）[abc] | 2.00（1.00，3.00） | 2.00（1.00，3.00） | 1.50（1.00，2.00）[a] | 1.50（1.00，2.00）[ab] |
| Wald $\chi^2$ 值 | Wald $\chi^2_{交互}$=12.766，Wald $\chi^2_{组间}$=8.18，Wald $\chi^2_{时间}$=36.211 | | | | Wald $\chi^2_{交互}$=3.928，Wald $\chi^2_{组间}$=2.856，Wald $\chi^2_{时间}$=11.761 | | | |
| $P$ 值 | $P_{交互}$=0.047，$P_{组间}$=0.017，$P_{时间}$<0.001 | | | | $P_{交互}$=0.686，$P_{组间}$=0.240，$P_{时间}$=0.008 | | | |

| 组别 | 胸骨后疼痛评分 | | | | 神疲乏力评分 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 基线 | 治疗 2 周 | 治疗 4 周 | 治疗 6 周 | 基线 | 治疗 2 周 | 治疗 4 周 | 治疗 6 周 |
| 对照组 | 2.00（1.00，2.00） | 2.00（1.00，2.00）[a] | 1.00（0.25，1.75）[a] | 1.00（0，1.00）[ab] | 2.00（1.00，2.00） | 1.00（1.00，2.00） | 1.00（1.00，2.00） | 1.00（1.00，2.00）[a] |
| 试验 1 组 | 1.00（1.00，2.00） | 1.00（1.00，2.00）[a] | 1.00（1.00，2.00）[a] | 1.50（1.00，2.00）[ab] | 2.00（1.00，2.00） | 2.00（1.00，2.00） | 2.00（1.00，2.00） | 2.00（1.00，2.00）[a] |
| 试验 2 组 | 1.50（1.00，2.25） | 1.00（1.00，2.00）[a] | 1.00（0，2.00）[a] | 1.00（0，2.00）[ab] | 2.00（1.00，2.00） | 1.00（1.00，2.00） | 1.50（1.00，2.00） | 1.50（1.00，2.00）[a] |
| Wald $\chi^2$ 值 | Wald $\chi^2_{交互}$=4.268，Wald $\chi^2_{组间}$=1.099，Wald $\chi^2_{时间}$=14.061 | | | | Wald $\chi^2_{交互}$=0.991，Wald $\chi^2_{组间}$=3.673，Wald $\chi^2_{时间}$=5.129 | | | |
| $P$ 值 | $P_{交互}$=0.640，$P_{组间}$=0.577，$P_{时间}$=0.003 | | | | $P_{交互}$=0.986，$P_{组间}$=0.159，$P_{时间}$=0.163 | | | |

注：[a] 表示与基线比较 $P$<0.05，[b] 表示与治疗 2 周比较 $P$<0.05，[c] 表示与试验 1 组比较 $P$<0.05。

## 3 讨论

本研究出于伦理学考虑，不设置安慰剂对照组，选择《肿瘤中医诊疗指南：ZYYXH/T136~156-2008》[7]中推荐的食管癌治疗药物作为对照。中医方剂经过历代医家长期的治疗经验的积累和临床治疗需要，逐步形成汤、酒、丸、散、膏等不同的内服、外服剂型，其中丸剂药物多用于慢性或是虚弱性病症。研究药物丁香管食通含化丸是丸剂，肿瘤患者一般病程较长，不经手术、放疗、化疗等治疗方案，病机相对稳定，丸剂可长期服用。同时含化可以使药物直达病灶，提高药物浓度。此外，丸剂具有服用方便[10]、经济适用的特点。故本研究应用丁香管食通含化丸治疗晚期食管癌，将中医理念与临床研究创新性结合，为研究中医治疗食管癌疾病的机制提供了新思路。

本研究发现三种治疗方案在晚期食管癌生存率方面的比较差异不具有统计学意义（$P$>0.05）。时间在三组患者 QOL 评分、KPS 评分、中医证候积分上主效应均显著（$P$<0.05）。治疗后 QOL 评分和 KPS 评分随时间变化而变化，通过测量时间点两两比较发现，经三种方案治疗后，QOL 评分均得到提高。中医证候积分随时间变化而变化，三种治疗方案均降低中医症状积分，尤其在食欲减退、吞咽困难、胸骨后疼痛、呕吐黏液和神疲乏力等方面疗效明显。三组组间比较，在改善食欲减退、呕吐黏液症状上，试验 2 组优于对照组。安全性方面，试验 1 组、试验 2 组不良反应发生率虽低于对照组，但差异无统计学意义（$P$>0.05），均无严重相关并发症发生。说明三种治疗方案均能有效改善患者临床症状、提高生活质量，且试验 2 组在改善患者临床症状方面更为明显。考虑可能是药物连续服用增加患者服药方面不适感觉，表现出试验 1 组与对照组差异无统计学意义。

丁香管食通含化丸是郑玉玲教授长期临床实践结合丰富的理论知识总结而来，已获国家发明专利[4]。丁香管食通含化丸由丁香、沉香、人参、熟地黄、肉桂、细辛等组成。方剂中丁香为治疗气逆、脾胃之要药；沉香入肾、命门二经，引药入肾经，补五脏，壮元阳，属阳而性沉，既温中行气、降逆止呕，又温肾纳气；两者相合，奏温中降逆、理气通噎之功，共为君药。人参为补气第一要药，味甘益血，主补五脏，肾者精之处也，精充则伎巧出；熟地黄温而不热，补而不腻，善补肾阴血，也可益精填髓，阴中求阳；两者合用则一身气血阴阳共调，共彰益气养血之功。肉桂温肾助火，火能生土，所以温中，有补火助阳、温通经脉之功，专治肾阳不足，命门火衰之证，也治“脏腑癥结”；细辛善温通胸膈、化痰利窍；两者相伍，共起温肾阳之效，配伍养血滋阴之人参、熟地黄，可使阴得阳助而生化无穷，尽显“阴中求阳”之效，四者合用，共为臣药。姜黄苦能破血，主破瘀血宿癥；三七行瘀血而敛新血，通脉行血，两者共起活血消癥之功，血行则气行，增君药行气通噎之效，又可防四味臣药温补太过，同为佐药。海藻咸入肾经，为化痰软坚散结要药，引诸药之力于软坚散结中，为使药。以上九味药物相辅相成，共奏益气养血、消痰化瘀之功。

现代药理研究显示，丁香通过上调凋亡细胞、下调抗凋亡细胞的表达，从而诱导肿瘤细胞凋亡[11]。丁香提取物可增强荧光磁性纳米粒介导的癌细胞凋亡，抑制癌细胞生长是控制肿瘤较有效的方法之一，研究显示，24 h 后细胞增殖显著降低，并且 48 h 后以剂量依赖性方式进一步降低[12]。沉香记载首见于《名医别录》，沉香具有抗肿瘤、镇痛[13]、抗氧化[14]等活性。人参皂苷可能通过降低血管内皮生长因子从而抑制肿瘤血管网的产生[15]；通过抑制血管新生、促进肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞周期阻滞、逆转肿瘤细胞耐药等途径实现抗肿瘤作用[16]。熟地黄具有抗衰老、抗肿瘤、调节血脂血糖、抑菌、抗胃溃疡、抗抑郁、保肝的药理活性[17]。肉桂抗肿瘤并提高人体免疫力、抗辐射、抗诱变[18]。目前文献报道了细辛的多种药理活性，其中 α-细辛醚成分可通过调节线粒体凋亡途径的相关基因的表达来抑制人食管癌细胞的增殖，也可通过调节基因控制人肺癌细胞的增殖，具有一定的抗癌作用[19]。细辛体外具有调节免疫抑制的作用，体内及体外均有抗炎作用，挥发油具有解热镇痛作用[20]。姜黄素具有抗肿瘤作用，诱导肿瘤细胞凋亡和自噬，抑制肿瘤细胞的生长、侵袭和转移，进而抑制肿瘤的早期扩散和复发，改善患者预后[21]。三七及其总皂苷提取物通过抑制癌前细胞恶性转化、抑制癌细胞增殖、抑制细胞转移等发挥抗肿瘤作用，还具有抗心肌缺血、抗脑缺血或缺血再灌注损伤以保护脑组织提高记忆力，促进脑缺血后神经干细胞增殖以保护神经系统，具有抗炎抗菌、抗衰老作用等[22]。海藻具备一定的抗肿瘤作用，其机制主要为抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡，已知其体内还具有抗转移和抗血管生成活性等作用[23-24]。

由此可见，丁香管食通含化丸的主要组成药物都具有不同程度的抗肿瘤、抗炎、抗氧化、调节免疫力等作用，这从药理学角度证实其治疗食管癌的有效性。本研究数据为重复测量数据，符合线性混合模型和广义估计方程的应用要求，对于小样本数据，应用广义估计方程能得到更为稳定的结果。课题研究因受疫情影响，部分患者存在数据缺失，加上样本量相对较少，数据存在不符合正态分布、缺失值较多等问题，故本研究采用广义估计方程分析更为合理。

综上所述，单纯应用丁香管食通含化丸、丁香管食通含化丸联合附桂管食通颗粒、当归补血汤合桂枝人参

汤加减颗粒治疗晚期食管癌均能缓解患者症状，提高患者生活质量，且丁香管食通含化丸在改善患者临床症状方面更为明显。丁香管食通含化丸单用或联合应用在一定程度上均可提高食管癌患者生存率，适合晚期食管癌患者应用，安全有效，值得临床推广。但本研究也存在部分分中心样本量偏少、观察时间短等局限性，未来仍需多中心、大样本量的随机对照试验来验证研究结论。丁香管食通含化丸治疗晚期食管癌的具体作用机制尚不明确，今后将通过动物实验进一步探索。

致谢：感谢参与本次研究的河南中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第三附属医院、河南省肿瘤医院、郏县中医院、嵩县中医院、洛阳市中医院、济源市中医院、林州市中医院、南阳张仲景医院的大力支持（排名不分先后）。

作者贡献：郑玉玲进行研究的构思与设计及可行性分析；张亚玲、刘怀民、许彦超、贾晓琳、李军赛、贺文龙、仝新朵、秦善文、张丽涵进行数据收集；张亚玲进行研究实施、数据整理、统计学处理、结果的分析与解释，撰写论文；郑玉玲、刘怀民进行论文的修订，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

**参考文献**

［1］刘宗超，李哲轩，张阳，等．2020 全球癌症统计报告解读［J］．肿瘤综合治疗电子杂志，2021，7（2）：1–13. DOI：10.12151/JMCM.2021.02–01.

［2］袁蕙芸，蒋宇飞，谭玉婷，等．全球癌症发病与死亡流行现状和变化趋势［J］．肿瘤防治研究，2021，48（6）：642–646. DOI：10.3971/j.issn.1000–8578.2021.20.1533.

［3］郑玉玲，陈玉龙．中医药治疗食管癌研究述评［J］．中医肿瘤学杂志，2020，2（3）：1–4. DOI：10.19811/j.cnki.ISSN2096–6628.2020.03.001.

［4］郑玉玲．一种治疗中、晚期食管癌的中药含化丸：CN202011047671.5［P］. 2021–09–24.

［5］李浩淼，孙海波，郑燕，等．AJCC/UICC 第八版食管及食管胃交界部癌 TNM 分期解读及中文版主要内容［J］．中国胸心血管外科临床杂志，2017，24（2）：87–92. DOI：10.7507/1007–4848.201612067.

［6］周岱翰．中医肿瘤学［M］．北京：中国中医药出版社，2011.

［7］中华中医药学会发布．肿瘤中医诊疗指南：ZYYXH/T136~156–2008［M］．北京：中国中医药出版社，2008：17–20.

［8］孙燕．内科肿瘤学［M］．北京：人民卫生出版社，2001.

［9］郑筱萸．中药新药临床研究指导原则：试行［M］．北京：中国医药科技出版社，2002.

［10］王文顺，杨晓媛．对中药丸剂用治肿瘤优势的分析［J］．内蒙古中医药，2017，36（19）：97–98. DOI：10.3969/j.issn.1006–0979.2017.19.086.

［11］DAS A，K H，S K D K，et al. Evaluation of therapeutic potential of eugenol–a natural derivative of syzygium aromaticum on cervical cancer［J］. Asian Pac J Cancer Prev，2018，19（7）：1977–1985. DOI：10.22034/APJCP.2018.19.7.1977.

［12］KHAN F A，AKHTAR S，ALMOHAZEY D，et al. Extracts of clove（Syzygium aromaticum）potentiate FMSP–nanoparticles induced cell death in MCF–7 cells［J］. Int J Biomater，2018，2018：8479439. DOI：10.1155/2018/8479439.

［13］熊礼燕，姬国玺，林励，等．沉香镇痛有效部位及其物质基础研究［J］．时珍国医国药，2014，25（8）：1842–1844. DOI：10.3969/j.issn.1008–0805.2014.08.017.

［14］田程飘，宋雅玲，许海棠，等．超临界和水蒸气蒸馏提取沉香精油成分分析及抗氧化、抑菌活性对比研究［J］．中国中药杂志，2019，44（18）：4000–4008. DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20190629.302.

［15］李烨婷，唐有为．人参皂苷 Rg3 体外通过抑制 Wnt/β 联蛋白通路阻止胃癌 SGC7901 细胞血管生成拟态的形成［J］．中国肿瘤生物治疗杂志，2019，26（5）：518–523. DOI：10.3872/j.issn.1007–385x.2019.05.006.

［16］李贵明，李燕．人参皂苷药理作用研究现状［J］．中国临床药理学杂志，2020，36（8）：1024–1027. DOI：10.13699/j.cnki.1001–6821.2020.08.024.

［17］陈金鹏，张克霞，刘毅，等．地黄化学成分和药理作用的研究进展［J］．中草药，2021，52（6）：1772–1784. DOI：10.7501/j.issn.0253–2670.2021.06.028.

［18］吴存恩，王瑞平，滕钰浩．肉桂活性成分及抗肿瘤作用研究进展［J］．时珍国医国药，2015，26（8）：1985–1987. DOI：10.3969/j.issn.1008–0805.2105.08.073.

［19］王白燕，张方方，韩倩倩，等．α－细辛醚对食管癌 Eca–109 细胞线粒体凋亡通路的影响［J］．医药导报，2018，37（1）：27–30.

［20］吴昊，温晓茵，颜鹏，等．细辛的化学成分及药理作用研究进展［J］．中国实验方剂学杂志，2021，27（4）：186–195. DOI：10.13422/j.cnki.syfjx.20202353.

［21］蒋烈浩，殷珂欣，葛明华．姜黄素抗肿瘤作用及相关机制的研究进展［J］．江苏医药，2018，44（7）：830–834. DOI：10.19460/j.cnki.0253–3685.2018.07.030.

［22］黄依丹，成嘉欣，石颖，等．近五年三七化学成分、色谱分析、三七提取物和药理活性的研究进展［J］．中国中药杂志，2022，47（10）：2584–2596. DOI：10.19540/j.cnki.cjcmm.20211220.202.

［23］SCHNEIDER T，EHRIG K，LIEWERT I，et al. Interference with the CXCL12/CXCR4 axis as potential antitumor strategy：superiority of a sulfated galactofucan from the brown alga Saccharina latissima and fucoidan over heparins［J］. Glycobiology，2015，25（8）：812–824. DOI：10.1093/glycob/cwv022.

［24］肖琼华，陈子熙，郑钦，等．海藻抗肿瘤药理作用研究进展及临床应用［J］．中外医疗，2020，39（19）：196–198. DOI：10.16662/j.cnki.1674–0742.2020.19.196.

（收稿日期：2023–03–28；修回日期：2023–05–18）

（本文编辑：康艳辉）